

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年10月23日 (23.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/086376 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/137,  
47/10, 47/14, 9/70, A61P 9/02  
(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04606  
(22) 国際出願日: 2003年4月11日 (11.04.2003)  
(25) 国際出願の言語: 日本語  
(26) 国際公開の言語: 日本語  
(30) 優先権データ:  
特願2002-110609 2002年4月12日 (12.04.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日東電工株式会社 (NITTO DENKO CORPORATION) [JP/JP]; 〒567-8680 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 Osaka (JP). 明治乳業株式会社 (MEIJI DAIRIES CORPORATION) [JP/JP]; 〒136-8908 東京都江東区新砂1丁目2番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀光彦 (HORI, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒567-8680 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内 Osaka (JP). 山本啓二 (YAMAMOTO, Keiji) [JP/JP]; 〒567-8680 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内 Osaka (JP). 松岡賢介 (MATSUOKA, Kensuke) [JP/JP]; 〒567-8680 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内 Osaka (JP). 仲野善久 (NAKANO, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒567-8680 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内 Osaka (JP). 味香憲二郎 (MINOMI, Kenjiro) [JP/JP]; 〒567-8680 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内 Osaka (JP). 山田昌司 (YAMADA, Masashi) [JP/JP]; 〒136-8908 東京都江東区新砂1丁目2番10号 明

治乳業株式会社医薬事業部内 Tokyo (JP). 大塚 優 (OHTSUKA, Masaru) [JP/JP]; 〒250-0862 神奈川県小田原市成田540 明治乳業株式会社医薬事業部内 Kanagawa (JP). 鈴木靖徳 (SUZUKI, Yasunori) [JP/JP]; 〒250-0862 神奈川県小田原市成田540 明治乳業株式会社医薬事業部内 Kanagawa (JP). 川島昭浩 (KAWASHIMA, Akihiro) [JP/JP]; 〒250-0862 神奈川県小田原市成田540 明治乳業株式会社医薬事業部内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 高島一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PATCH AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 貼付剤およびその製造方法

(57) Abstract: A patch comprising a support and, superimposed on one side thereof, a layer of noncrosslinked pressure sensitive adhesive (A) containing DMAE or a pharmacologically acceptable salt thereof, characterized in that a layer of crosslinked pressure sensitive adhesive (B) is superimposed on the layer of noncrosslinked pressure sensitive adhesive (A). This patch enables enhancing the percutaneous absorption of DMAE or a pharmacologically acceptable salt thereof and enables avoiding the problem of adhesive residue or adhesive overflow with respect to the pressure sensitive adhesive.

(57) 要約: 本発明は、支持体の片面に、DMAEまたはその薬理学的に許容される塩を含有する非架橋の粘着剤層(A)が積層されており、当該粘着剤層(A)上に架橋粘着剤層(B)が積層されていることを特徴とする貼付剤に関する。本発明によれば、DMAEまたはその薬理学的に許容される塩の経皮吸収性を向上させることができ、かつ、粘着剤の糊残りや糊はみ出しの問題の生じない貼付剤を提供することができる。

## 明細書

## 貼付剤およびその製造方法

## 技術分野

本発明は、2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノール  
5 (以下、これをDMAEという) またはその薬理学的に許容される塩(以下、これをDMAE類と総称する) を経皮投与するための貼付剤およびその製造方法に関する。

## 背景技術

DMAEは選択的 $\alpha_1$ -受容体刺激性低血圧治療剤である塩酸ミドドリンの活  
10 性代謝物である。塩酸ミドドリンは本態性低血圧、起立性低血圧の治療に使用されており、さらにその平滑筋収縮作用を利用した腹圧性尿失禁治療への応用が期待されている。塩酸ミドドリンの用法用量は通常2mg錠の1日2回投与であるが、経口投与では体内に入った薬物は消化器官での分解や肝臓での一次代謝を避けることができない。さらに腹圧性尿失禁への適応を想定した場合、患者は高齢  
15 者が多く、飲み忘れ等、投与確認が困難となる。従って、投与薬物の有効利用性や薬理効果の持続、投与の簡便性、投与の確認等のコンプライアンスを考慮すると、皮膚面を通した経皮投与法、特に、薬物を含有する粘着剤層を皮膚面に貼付して使用する貼付剤による薬物投与法を採用することが望ましいものである。

しかしながら、塩酸ミドドリン、ミドドリンの経皮吸収性は極めて低く、その  
20 活性代謝物であるDMAEの経皮投与が望まれる。しかしながら、DMAE自身の経皮吸収性も期待される薬理効果を発現するには十分ではなく、十分な薬理効果を発現するには貼付剤の粘着剤層に有機液状成分(例えば、長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等)に代表される吸収促進剤を添加する必要がある。

有機液状成分の粘着剤層への添加は、粘着剤層中に含まれるDMAEの経皮吸  
25 収性の向上に非常に有用であるが、多量に添加した場合、粘着剤が過剰に可塑化してその凝集力が低下し、貼付剤の貼付後の皮膚面からの剥離時に、皮膚表面に粘着剤の一部が残る所謂、糊残りが生ずる問題、また、貼付剤の保存中に粘着剤層のエッジ部から粘着剤の一部が包材内面に染み出す所謂、糊はみ出しが生じて粘着剤が包材の内部に付着し、貼付剤の取り出しが困難になる問題がある。

粘着剤の凝集力の低下を防止するためには、一般に、イソシアネート系、金属塩（金属キレート化合物）系、エポキシ系等の種々の架橋剤を用いて粘着剤を架橋することが行われる。しかし、これらの架橋剤は、粘着剤中にDMAEが含まれる場合には、粘着剤層の作製中に粘着剤と当該DMAEとが反応して粘着剤の架橋を阻害するので使用できないという問題があること、また、これらの架橋剤によって、粘着剤層の作製中にDMAEの安定性が害されるという問題もあることが分かった。

従って、本発明の目的は、粘着剤の糊残りや糊はみ出しの問題の生じることが抑制され、かつ経皮吸収剤の配合がより容易となり、DMAE類の経皮吸収性を向上させた貼付剤およびその製造方法を提供することである。

#### 発明の開示

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意努力した結果、支持体の片面に、DMAE類を含有する非架橋の粘着剤層（本明細書において粘着剤層（A）という）が積層されており、当該粘着剤層（A）上に架橋粘着剤層（本明細書において架橋粘着剤層（B）という）が積層されていることを特徴とする貼付剤を提供することで、DMAE類の経皮吸収性を向上させることができ、かつ、粘着剤の糊残りや糊はみ出しの問題を生じないことを見出して本発明を完成させた。

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 支持体の片面に、2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を含有する非架橋の粘着剤層（A）が積層されており、当該粘着剤層（A）上に架橋粘着剤層（B）が積層されていることを特徴とする貼付剤。

[2] 架橋粘着剤層（B）がイソシアネート系架橋剤、金属塩系架橋剤、エポキシ系架橋剤からなる群より選ばれる少なくとも1種の架橋剤で粘着剤を架橋してなる上記[1]記載の貼付剤。

[3] 粘着剤層（A）および／または架橋粘着剤層（B）に含まれる粘着剤がアクリル系粘着剤である上記[1]記載の貼付剤。

[4] 粘着剤層（A）および／または架橋粘着剤層（B）に、長鎖脂肪酸エステルおよび／または長鎖脂肪族アルコールが含有されている上記[1]記載の貼付

剤。

[5] 以下の (i) および (ii) の少なくとも一方を満たす上記 [4] 記載の貼付剤：

(i) 粘着剤層 (A) における長鎖脂肪酸エステルおよび／または長鎖脂肪族アルコールの含有量が、総量として、粘着剤層 (A) の粘着剤 100 重量部に対して、25～200 重量部である、

(ii) 架橋粘着剤層 (B) における長鎖脂肪酸エステルおよび／または長鎖脂肪族アルコールの含有量が、総量として、架橋粘着剤層 (B) の粘着剤 100 重量部に対して、25～200 重量部である。

10 [6] 長鎖脂肪酸エステルが炭素数 8～30 の脂肪酸と炭素数 1～18 のアルコールとのエステルであり、長鎖脂肪族アルコールが炭素数 8～30 の脂肪族アルコールである上記 [4] 記載の貼付剤。

[7] 粘着剤層 (A) における 2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル) エタノールまたはその薬理学的に許容される塩の含有量が、粘着剤層  
15 (A) の総重量に対して、0.5～60 重量%である上記 [1] 記載の貼付剤。

[8] 支持体が、プラスチックフィルムと不織布との積層体であり、不織布側に粘着剤層 (A) が積層されている上記 [1] 記載の貼付剤。

[9] 粘着剤層 (A) の粘着剤と架橋粘着剤層 (B) の粘着剤とが、同一組成の粘着剤である上記 [1] 記載の貼付剤。

20 [10] (1) 非架橋の粘着剤および 2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル) エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を非エステル系有機溶剤に溶解して粘着剤溶液を調製する工程、

(2) 上記粘着剤溶液を支持体の片面に塗布し、乾燥して粘着剤層 (A) を形成する工程、または、上記粘着剤溶液をセパレータ上に塗布し、乾燥して粘着剤層  
25 を形成した後、当該粘着剤層を支持体の片面に転写して粘着剤層 (A) を形成する工程、

(3) 粘着剤層 (A) 上に 2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル) エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を含有しない架橋粘着剤層 (B) を形成する工程、

をこの順に含む貼付剤の製造方法。

[11] 架橋粘着剤層 (B) がイソシアネート系架橋剤、金属塩系架橋剤、エポキシ系架橋剤からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の架橋剤で粘着剤を架橋してなる上記 [10] 記載の方法。

- 5 [12] 非エステル系有機溶剤が、トルエン、ヘキサン、メタノール、エタノール、プロパノールからなる群より選ばれる少なくとも一種である上記 [10] 記載の方法。

#### 発明の詳細な説明

以下に本発明を詳細に説明する。

- 10 粘着剤層 (A) に含有される DMAE 類は主として本態性低血圧、起立性低血圧の治療、さらにその平滑筋収縮作用を利用した腹圧性尿失禁治療を期待するために用いるが、これに限定されるものではなく、他の薬理作用を発揮してもよい。

- DMAE の薬理学的に許容される塩としては、例えば、無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、  
15 リン酸等が挙げられ、有機酸としてはギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

- 粘着剤層 (A) に用いる粘着剤としては、常温で粘着性を有するアクリル系粘着剤、天然ゴム系粘着剤、合成ゴム系粘着剤 (例えば、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレンゴム、スチレン/ブタジエンゴム、スチレン/イソプレン/スチレンゴム、スチレン/ブタジエン/スチレンゴム等)、シリコーン系粘着剤、ビ  
20 ニルエステル系粘着剤、ビニルエーテル系粘着剤等の医療用の粘着剤が好ましい。これらのうち粘着剤の品質の安定性や粘着特性の調整のしやすさの点からは、アクリル系、天然ゴム系、合成ゴム系およびシリコーン系粘着剤からなる群より選  
25 ばれる少なくとも一種の粘着剤を用いることが好ましく、アクリル系粘着剤を用いることが特に好ましい。粘着剤層 (A) に用いる粘着剤は単独で用いても複数種の粘着剤を適宜混合してもよい。

粘着剤層 (A) は、非架橋であることが必要である。粘着剤層 (A) の形成に架橋剤を用いないことで、架橋剤と DMAE 類との接触による DMAE 類の安定

性の低下を避けることができる。

上記アクリル系粘着剤としては、特に限定されないが、例えば、(メタ) アクリル酸エステル系粘着剤、好ましくは(メタ) アクリル酸アルキルエステルと後述する共重合性単量体との共重合体が挙げられる。例えば、(メタ) アクリル酸アルキルエステル 40～99 重量%と共重合性単量体 1～60 重量%とを共重合して得られる共重合体が挙げられ、(メタ) アクリル酸アルキルエステル 50～98 重量%と共重合性単量体 2～50 重量%とを共重合して得られる共重合体が好ましい(但し、共重合体の合計は 100 重量%である)。(メタ) アクリル酸アルキルエステル、共重合性単量体は、それぞれ、一種もしくは二種以上を組み合わせ

5 10

て用いることができる。

このような(メタ) アクリル酸アルキルエステルとしては、アルキル基の炭素数が 2～18、好ましくは 4～12 の一級～三級アルコールと、アクリル酸もしくはメタクリル酸とから得られるエステルを好適に用いることができる。

具体的には、例えば、エチル(メタ) アクリレート、ブチル(メタ) アクリレート、tert-ブチル(メタ) アクリレート、ペンチル(メタ) アクリレート、ヘキシル(メタ) アクリレート、ヘプチル(メタ) アクリレート、オクチル(メタ) アクリレート、イソオクチル(メタ) アクリレート、ノニル(メタ) アクリレート、イソノニル(メタ) アクリレート、デシル(メタ) アクリレート、ウンデシル(メタ) アクリレート、ドデシル(メタ) アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ) アクリレート等が挙げられる。

15 20

一方、共重合性単量体としては、共重合反応に関与する不飽和二重結合を分子内に少なくとも一個有すると共に、カルボキシル基(例えば、(メタ) アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸等)やヒドロキシル基(例えば、ヒドロキシエチル(メタ) アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ) アクリレート等)、スルホキシル基(例えば、スチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、(メタ) アクリル酸スルホプロピルエステル、(メタ) アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸等)、アミノ基(例えば、(メタ) アクリル酸アミノエチルエステル、(メタ) アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、(メタ) アクリル酸tert-ブチルアミノエチルエ

25

ステル等)、アミド基(例えば、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチル(メタ)アクリルアミド、N-メチロール(メタ)アクリルアミド、N-メチロールプロパン(メタ)アクリルアミド等)、アルコキシ  
5 キシエチルアクリレート等)、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシトリエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル等)等の官能基を側  
10 鎖に有する単量体を用いることができる。これら以外の共重合性単量体としては、例えば、(メタ)アクリロニトリル、メチル(メタ)アクリレート、ならびに酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルピロリドン(例えば、N-ビニルー2-ピロリドン等)、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、  
15 ビニルピリミジン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリン等のビニル系単量体を用いることができる。

共重合性単量体は、上記例示の単量体の中でも、粘着特性としての接着性や凝集性、粘着剤層中に含有されるDMAE類の放出性等の点から、カルボキシ基含有単量体および/またはヒドロキシ基含有単量体を用いるのが好ましく、  
20 これらは、通常1~50重量%、好ましくは3~20重量%の範囲で共重合するのが好ましい。また、ビニル系単量体を使用する場合、酢酸ビニルやN-ビニルー2-ピロリドンが好ましく、これらは、通常40重量%以下、好ましくは30重量%以下の範囲で用いられる。

アクリル系粘着剤としては、具体的には、例えば、2-エチルヘキシルアクリ  
25 レートとアクリル酸との共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとヒドロキシエチルアクリレートとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートと2-メトキシエチルアクリレートと酢酸ビニルとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとメチル

メタクリレートと2-メトキシエチルアクリレートとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとアクリル酸との共重合体等が挙げられる。

- 5 粘着剤層（A）には、さらに、ロジン、ロジン誘導体、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂およびテルペンフェノール樹脂等を必要に応じて添加し、粘性を増大させることもできる。

粘着剤層（A）中のDMAE類の含有量は、粘着剤層（A）の総重量に対して通常0.5～60重量%、好ましくは5～50重量%、特に好ましくは15～40重量%の範囲である。

- 10 DMAE類の含有量を粘着剤層（A）の総重量に対して通常0.5重量%以上、好ましくは5重量%以上、特に好ましくは15重量%以上とすることで、薬理効果を発揮するのに十分な薬物量を経皮吸収させることができる。

- 15 DMAE類の含有量を粘着剤層（A）の総重量に対して通常60重量%以下、好ましくは50重量%以下、特に好ましくは40重量%以下とすることで、粘着剤層（A）の接着性の低下を防ぐことができ、粘着剤層（A）を十分に架橋粘着剤層（B）に接着させることができる。

- 20 粘着剤層（A）には、有機液状成分を含有させることができる。有機液状成分としては、例えば、長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等が挙げられる。長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等の有機液状成分を含有させることにより、これらの成分は粘着剤層と相溶し、粘着剤層を可塑化する。その結果、粘着剤層中でのDMAE類の拡散性を向上させ、皮膚透過性を促進し、DMAE類の経皮吸収性を向上させることができる。長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等の有機液状成分は、一種あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。

- 25 長鎖脂肪酸エステルとしては、例えば、炭素数8～30の脂肪酸と炭素数1～18のアルコールとのエステルが挙げられ、具体的には、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、パルミチン酸オクチル、オレイン酸エチル、ラウリン酸エステル（例えば、ラウリン酸ヘキシル等）、グリセリン脂肪酸エステル（例えば、モノミリスチン酸グリセリン、グリセリンモノステアレート等）、



プロピレングリコール脂肪酸エステル（例えば、モノステアリン酸プロピレングリコール等）等が挙げられる。

- 長鎖脂肪族アルコールとしては、例えば、炭素数 8 ～ 30 の脂肪族アルコールが挙げられ、具体的には、例えば、オクチルアルコール、デシルアルコール、  
5 デシルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノール、ラウリルアルコール等が挙げられる。

粘着剤層（A）の有機液状成分の含有量は、総量として、粘着剤層（A）の粘着剤 100 重量部に対して通常 25 ～ 200 重量部、好ましくは 40 ～ 180 重量部、特に好ましくは 50 ～ 150 重量部の範囲である。

- 10 粘着剤層（A）の有機液状成分の含有量を粘着剤層（A）の粘着剤 100 重量部に対して、通常 25 重量部以上、好ましくは 40 重量部以上、特に好ましくは 50 重量部以上とすることで、粘着剤層の十分な可塑化を生じ、その結果、DMAE 類の粘着剤層中での拡散性の向上が得られ、皮膚透過性を促進し、DMAE 類の経皮吸収性が向上する。

- 15 粘着剤層（A）の有機液状成分の含有量を粘着剤層（A）の粘着剤 100 重量部に対して、通常 200 重量部以下、好ましくは 180 重量部以下、特に好ましくは 150 重量部以下とすることで、非架橋であっても十分な凝集力を保持することができる。

- 架橋粘着剤層（B）に用いる粘着剤としては、常温で粘着性を有し、皮膚面に  
20 接した際にカブレ等を生じないような従来から用いられているアクリル系粘着剤、天然ゴム系粘着剤、合成ゴム系粘着剤（例えば、合成イソブレンゴム、ポリイソブチレンゴム、スチレン／ブタジエンゴム、スチレン／イソブレン／スチレンゴム、スチレン／ブタジエン／スチレンゴム等）、シリコーン系粘着剤、ビニルエステル系粘着剤、ビニルエーテル系粘着剤等の医療用の粘着剤が好ましい。これ  
25 らのうち粘着剤の品質の安定性や粘着特性の調整のしやすさの点からは、アクリル系、天然ゴム系、合成ゴム系およびシリコーン系粘着剤からなる群より選ばれる少なくとも一種の粘着剤を用いることが好ましく、アクリル系粘着剤を用いることが特に好ましい。架橋粘着剤層（B）に用いる粘着剤は単独で用いても複数種の粘着剤を適宜混合してもよい。

上記アクリル系粘着剤としては、特に限定されないが、例えば、(メタ)アクリル酸エステル系粘着剤、好ましくは(メタ)アクリル酸アルキルエステルと後述する共重合性単量体との共重合体が挙げられる。例えば、(メタ)アクリル酸アルキルエステル40～99重量%と共重合性単量体1～60重量%とを共重合して得られる共重合体が挙げられ、(メタ)アクリル酸アルキルエステル50～98重量%と共重合性単量体2～50重量%とを共重合して得られる共重合体が好ましい(但し、共重合体の合計は100重量%である)。(メタ)アクリル酸アルキルエステル、共重合性単量体は、それぞれ、一種もしくは二種以上を組み合わせ用いることができる。

- 10      このような(メタ)アクリル酸アルキルエステル、共重合性単量体としては、前記粘着剤層(A)について例示したものを好適に用いることができる。

共重合性単量体は上記のように一種もしくは二種以上を組み合わせ(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合することができるが、粘着特性としての接着性や凝集性等の点から、カルボキシル基含有単量体、ヒドロキシル基含有単量体の少なくとも一種を総量として通常1～50重量%、好ましくは3～20重量%の範囲で共重合し、必要に応じて上記に例示の他の単量体、例えば、酢酸ビニルやN-ビニル-2-ピロリドンなどのビニル系単量体を通常40重量%以下、好ましくは30重量%以下の範囲で共重合させることが好ましい。

- 20      アクリル系粘着剤としては、具体的には、例えば、2-エチルヘキシルアクリレートとアクリル酸との共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとヒドロキシエチルアクリレートとの共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとアクリル酸との共重合体等が挙げられる。

- 25      粘着剤の架橋処理は、特に限定されないが、例えば、架橋剤を用いて、通常の方法により施すことができる。架橋剤としては、特に限定されないが、例えば、イソシアネート系(例えば、コロネートHL:日本ポリウレタン工業(株)製等)、金属塩(金属キレート化合物)系(例えば、ALCH:川研ファインケミカル(株)製等)、エポキシ系(例えば、テピック:日産化学工業(株)製等)等を用いることができる。架橋剤は単独で用いても複数種の架橋剤を適宜混合してもよい。

架橋剤の配合量は、架橋剤の種類によって異なるが、架橋する粘着剤 100 重量部に対して、通常 0.01～5 重量部、好ましくは 0.03～3 重量部、特に好ましくは 0.05～1 重量部の範囲である。

5 粘着剤層 (A) の粘着剤および架橋粘着剤層 (B) の粘着剤は、両粘着剤層の貼り合わせ後の両粘着剤層間の界面破壊の防止、両粘着剤層間の DMA E 類の移動の促進、両粘着剤層の接着性の向上の観点から、同一組成の粘着剤であることが好ましい。「同一組成」とは、粘着剤の種類が同一であることをいい、複数種の粘着剤を用いる場合には粘着剤の種類および配合割合が同一であることをいう。

10 架橋粘着剤層 (B) には、さらに、ロジン、ロジン誘導体、ポリテルペン樹脂、クマロンーインデン樹脂、石油系樹脂およびテルペンフェノール樹脂等を必要に応じて添加し、粘性を増大させることもできる。

本発明の貼付剤の製造工程において後述するように、架橋粘着剤層 (B) を架橋処理して作製する際、粘着剤に DMA E 類を含ませないことで架橋剤と DMA E 類との接触による粘着剤の架橋の阻害を避けることができる。また、架橋処理  
15 が完了した架橋粘着剤層 (B) には DMA E 類の安定性に影響を及ぼす程度の未反応の架橋剤は存在しないので、その後、粘着剤層 (A) からの DMA E 類の移行があっても問題はない。

架橋粘着剤層 (B) には、有機液状成分を添加することができる。有機液状成分としては、例えば、長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等が挙げられ  
20 る。長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等の有機液状成分を含有させることにより、DMA E 類の皮膚透過性を促進し、その結果、DMA E 類の経皮吸収性を向上させることができる。また、これらの成分は粘着剤層と相溶することにより粘着剤層を可塑化する作用を有し、貼付剤を皮膚面に貼付した際に皮膚に対してソフト感を与えることができる。さらに、上記のように架橋処理を粘着剤  
25 に施すことによって、適度な凝集力を粘着剤に賦与し、使用後の剥離除去時に皮膚刺激をできるだけ低減することができる。長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコール等の有機液状成分は、一種あるいは二種以上を組み合わせる用いることができる。

長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪族アルコールとしては、前記粘着剤層 (A) に

ついて例示したものを好適に用いることができる。

架橋粘着剤層（B）における有機液状成分の含有量は、総量として、架橋粘着剤層（B）の粘着剤100重量部に対して通常25～200重量部、好ましくは40～180重量部、特に好ましくは50～150重量部の範囲である。

- 5 架橋粘着剤層（B）における有機液状成分の含有量を架橋粘着剤層（B）の粘着剤100重量部に対して、通常25重量部以上、好ましくは40重量部以上、特に好ましくは50重量部以上とすることで、DMAE類の皮膚透過性の促進の効果が得られ、それと共に、十分な可塑化作用を発揮でき、皮膚刺激性が低減される。
- 10 架橋粘着剤層（B）における有機液状成分の含有量を架橋粘着剤層（B）の粘着剤100重量部に対して、通常200重量部以下、好ましくは180重量部以下、特に好ましくは150重量部以下とすることで粘着剤層が可塑化され過ぎて凝集力が低下することを防止でき、架橋処理を粘着剤に施しても剥離除去時に糊残り現象が生じて再び皮膚刺激性を増大させるという問題も生じない。
- 15 本発明の貼付剤の支持体としては、特に限定されないが、プラスチックフィルムと不織布との積層体、特にプラスチックフィルムと不織布との積層フィルムが好ましい。
- 支持体の厚みは、通常2～2000 $\mu$ m、好ましくは2～600 $\mu$ m、特に好ましくは10～150 $\mu$ mである。
- 20 プラスチックフィルムと不織布との積層体に用いるプラスチックフィルムとしては、例えば、ポリエステル（例えば、PET（ポリエチレンテレフタレート）等）、エチレン／酢酸ビニル共重合体、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリオレフィン、ポリプロピレン等のフィルムを挙げることができ、ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルムが好ましく、薬物が支持体へ移行しにくい性質からポ
- 25 リエステルフィルムが特に好ましい。
- 当該プラスチックフィルムの厚みは、通常1～1000 $\mu$ m、好ましくは2～100 $\mu$ mであるが、柔軟性及び操作性の点から5～50 $\mu$ mであることが特に好ましい。

プラスチックフィルムと不織布との積層体に用いる不織布は、特に限定されず、

貼付剤の分野で通常用いられる材料から製造することができる。このような材料としては、例えば、ポリエステル（例えば、PET（ポリエチレンテレフタレート）等）、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアミド等が挙げられ、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリアミドが好ましい。当該不織布の坪量は、通常1～100g/m<sup>2</sup>、好ましくは6～50g/m<sup>2</sup>であるが、柔軟性や貼付時の皮膚面への密着感が良好であるという理由から6～30g/m<sup>2</sup>が特に好ましい。

当該不織布の厚みは通常1～1000μm、好ましくは3～500μm、特に好ましくは5～100μmである。

本発明の貼付剤は、前記のように、支持体がプラスチックフィルムと不織布との積層体であり、不織布側に粘着剤層（A）が積層されているものが好ましい。支持体の不織布層に粘着剤層（A）が積層されることにより、粘着剤層（A）に用いられる粘着剤が凝集力の低い非架橋粘着剤等であっても支持体との投錨力を向上させることができる。また、粘着剤層（A）の粘着剤の凝集力が低い場合であっても、凝集力不足に由来する、皮膚面からの貼付剤の剥離時の凝集破壊を防ぐことができる。

さらに、粘着剤層（A）上に架橋粘着剤層（B）を積層することにより、貼付剤の貼付後の皮膚面からの剥離時などに、皮膚表面等に粘着剤の一部が残る所謂、糊残りを防止することや、保存中に包材内面へ粘着剤の一部が染み出す所謂、糊はみ出しによる包材からの貼付剤の取り出し性が改善されることが可能となる。

粘着剤層（A）の厚みは、支持体、粘着剤層（A）に用いられる粘着剤の種類等により異なるが、通常5～200μm、好ましくは10～150μm、特に好ましくは20～100μmである。

ここで、粘着剤層（A）の厚みとは、支持体の片面に粘着剤溶液を直接塗布（例えば、コンマダイレクト、コンマリバース、リップダイレクト、リップリバース、グラビア塗工等）し、乾燥して得られる、所謂直写の場合は、通常は、支持体と粘着剤層との境界面から粘着剤層表面までの距離をいうが、不織布とプラスチックフィルム等との積層体である支持体の不織布面に粘着剤層を直写する場合には、粘着剤層が不織布に埋没する場合（すなわち、粘着剤層が不織布に物理的に埋没している状態または粘着剤が不織布に含浸している状態）もあるので、

粘着剤層（A）の厚みは、不織布とプラスチックフィルム等との境界面から粘着剤層表面までの距離となる。粘着剤溶液をセパレータ上に塗布、乾燥して粘着剤層を形成した後、支持体の片面に粘着剤層を張り合わせる、所謂転写の場合には、粘着剤層（A）の厚みはセパレータ上に塗布し、乾燥して形成された粘着剤層の

5 厚みを言う。

また、プラスチックフィルムと不織布との積層体からなる支持体の不織布面に粘着剤層（A）を形成する場合、粘着剤層（A）の厚みは、支持体の不織布の厚みとの兼ね合いを考慮して決定するのが好ましい。

所謂直写で粘着剤層（A）を形成させた場合には、粘着剤層（A）が不織布内に完全に埋没した状態では、さらに積層する架橋粘着剤層（B）との接着が不十分となり、貼付時に皮膚表面に十分に薬物が移行しない可能性があり、また、貼付後の貼付剤を剥離するときには両粘着剤層の界面で界面破壊を生じ、糊残りを生じる可能性があるため粘着剤層（A）は不織布内に完全に埋没していないことが好ましい。

15 一方、不織布から出た粘着剤層（A）（すなわち、不織布と接触しない粘着剤）が厚い場合には、不織布から出た粘着剤が凝集破壊を生じ、貼付後の貼付剤を剥離するときなどに糊残りを生じる可能性がある。従って、粘着剤層（A）は該支持体の不織布内にほとんど埋没し極僅か不織布から出た状態が好ましい。不織布から出た粘着剤層（A）の厚みは、具体的には、0～100 $\mu$ m、好ましくは0～50 $\mu$ m、より好ましくは0～10 $\mu$ mである。

上記の観点からは、粘着剤層（A）の厚みのうち、不織布層内にある粘着剤層の厚み対、不織布外の粘着剤層の厚みの比は通常100対0から25対75、好ましくは100対0から50対50である。

25 一方、所謂転写で粘着剤層（A）を形成させた場合、粘着剤層（A）が不織布の極表面のみに接触している場合であって粘着剤層（A）が厚い場合には、粘着剤が凝集破壊を生じ、貼付後の貼付剤を剥離するときなどに糊残りを生じる可能性が高いので、架橋粘着剤層（B）を貼り合わせる前に、熱ロールなどで、圧着処理し、支持体の不織布層内に十分に粘着剤層（A）を埋入させた後、架橋粘着剤層（B）を貼り合わせることを好ましい。

架橋粘着剤層（Ｂ）の厚みは、粘着剤層（Ｂ）に用いられる粘着剤の種類等により異なるが、通常５～２００μm、好ましくは７～１５０μm、特に好ましくは１０～１００μmである。

5 粘着剤層（Ａ）および架橋粘着剤層（Ｂ）にはそれぞれ必要に応じて、抗酸化剤や各種顔料、各種充填剤、安定化剤、薬物溶解補助剤、薬物溶解抑制剤等の添加剤を配合することができる。この場合には粘着剤１００重量部に対して、添加剤の総量として２～５０重量部程度の範囲で配合することが好適である。

本発明の貼付剤は、例えば、以下の工程（１）～（３）をこの順に含む製造方法により製造することができる。すなわち、

10 工程（１）：

非架橋の粘着剤およびDMAE類を非エステル系有機溶剤に溶解して粘着剤溶液を調製する工程、

工程（２）：

15 上記粘着剤溶液を支持体の片面に塗布（例えば、コンマダイレクト、コンマリバース、リップダイレクト、リップリバース、グラビア塗工等）し、乾燥して粘着剤層（Ａ）を形成する工程、または、上記粘着剤溶液をセパレータ（例えば、剥離処理したポリエステルフィルム等）上に塗布（例えば、コンマダイレクト、コンマリバース、リップダイレクト、リップリバース、グラビア塗工等）し、乾燥して粘着剤層を形成した後、当該粘着剤層を支持体の片面に転写して粘着剤層  
20 （Ａ）を形成する工程、

工程（３）：

粘着剤層（Ａ）上にDMAE類を含有しない架橋粘着剤層（Ｂ）を形成する工程、

により製造することができる。

25 粘着剤層（Ａ）の形成に用いる溶剤は、DMAE類との反応性を考慮し、非エステル系有機溶剤が好ましい。非エステル系有機溶剤としては、例えば、トルエン、ヘキサン、メタノール、エタノール、プロパノールからなる群より選ばれる少なくとも一種が挙げられ、トルエンまたはヘキサンと、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコールから選ばれる少なくとも一種との混液が好まし

い。混液の場合の混合比率は用いる粘着剤によって異なるが、粘着剤の溶解性、薬物の溶解性を考慮し、トルエンまたはヘキサンと、低級アルコール総量との重量比は、例えば、99 : 1 ~ 70 : 30、好ましくは90 : 10 ~ 60 : 40である。

- 5 工程(3)において、架橋粘着剤層(B)は、例えば、上記粘着剤、架橋剤を適当な溶剤(例えば、酢酸エチル等)に溶解し、得られた粘着剤溶液をセパレータ(例えば、剥離処理したポリエステルフィルム等)上に塗布、乾燥して得ることができる。この架橋粘着剤層(B)の作製の際、粘着剤および架橋剤の混合物がDMAE類を含有しないことが必要である。粘着剤および架橋剤の混合物がDMAE類を含有しないことで、架橋剤とDMAE類との接触による粘着剤の架橋の阻害を避けることができる。

- 本発明の貼付剤は、前記支持体の片面に前記粘着剤層(A)、さらにその上に前記架橋粘着剤層(B)が積層されたものであるが、皮膚面への貼着の直前までは架橋粘着剤層(B)の露出面を、シリコーン樹脂やフッ素樹脂等の塗布によって剥離処理を施した紙やプラスチックフィルム等の離型ライナーにて被覆、保護
- 15 することが好ましい。そして使用時にこれを剥離して、架橋粘着剤層(B)を露出させ、貼付部位に貼付して薬物を投与する。

貼付剤の形状は限定されず、例えば、テープ状、シート状等を含む。

- 本発明の貼付剤による薬物の投与量は、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常、成人に対してDMAE類5 ~ 60 mgを含有した貼付剤を皮膚5 ~ 100 cm<sup>2</sup>に、3日あたり1 ~ 3回程度貼付することが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

#### 実施例

以下に実施例および試験例を挙げて本発明の貼付剤をさらに詳細に説明する。

- 25 なお本発明の技術的思想を逸脱しない範囲で種々の応用ができることはいうまでもない。以下の文中で%とあるのは重量%を意味する。

#### 実施例 1

架橋粘着剤層(B)

粘着剤 60%



(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

イソシアネート架橋剤 0.15% (対粘着剤固形分)

(コロネートHL: 日本ポリウレタン工業)

5 DMAE含有非架橋粘着剤層 (A)

粘着剤 26.7%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

DMAE 33.3%

10 2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の40%となるようにミリスチン酸イソプロピルを、粘着剤固形分の0.15%となるようにコロネートHLを配合し、剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが10 $\mu$ mとなるように塗布し、乾燥後、70°Cで48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層 (B) を得た。

15 2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤のトルエン/メタノール混合溶液に膏体重量の33.3%となるようにDMAEを、ミリスチン酸イソプロピルを40%配合し、この粘着剤溶液を6 $\mu$ mPETフィルムと坪量が8g/m<sup>2</sup>のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが30 $\mu$ mとなるように塗布、乾燥し、非架橋粘着剤層 (A) を作製した。

20 非架橋粘着剤層 (A) の表面に上記で作製した架橋粘着剤層 (B) を積層し、DMAEテープを得た。

実施例 2

架橋粘着剤層 (B)

25 粘着剤 60%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

イソステアリルアルコール 40%

金属塩 (金属キレート) 架橋剤 0.3% (対粘着剤固形分)

(ALCH: 川研ファインケミカル)

## DMAE含有非架橋粘着剤層 (A)

粘着剤 26.7%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

イソステアリルアルコール 40%

## 5 DMAE 33.3%

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の40%となるようにイソステアリルアルコールを、粘着剤固形分の0.3%となるようにALCHを配合し、剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが10 $\mu$ mとなるように塗布し、乾燥後、

10 70°Cで48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層 (B) を得た。

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤のトルエン/メタノール混合溶液に膏体重量の33.3%となるようにDMAEを、イソステアリルアルコールを40%配合し、この粘着剤溶液を剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが30 $\mu$ mとなるように塗布、乾燥し、

15 粘着剤層に6 $\mu$ mPETフィルムと坪量が20g/m<sup>2</sup>のポリアミド不織布からなる支持体の不織布面を貼り合わせ、非架橋粘着剤層 (A) を作製した。

非架橋粘着剤層 (A) のポリエステルフィルムを剥し膏体表面に上記で作製した架橋粘着剤層 (B) を積層し、DMAEテープを得た。

実施例 3

## 20 架橋粘着剤層 (B)

粘着剤 70%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸/ビニルピロリドン共重合体)

ヘキシルデカノール 30%

金属塩 (金属キレート) 架橋剤 0.3% (対粘着剤固形分)

## 25 (ALCH: 川研ファインケミカル)

## DMAE含有非架橋粘着剤層 (A)

粘着剤 43.3%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸/ビニルピロリドン共重合体)

ヘキシルデカノール 30%

DMAE 26.7%

- 2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸/ビニルピロリドン=75/3/22を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の30%となるようにヘキシルデカノールを、粘着剤固形分の0.3%となるようにALCHを配合し、  
5 剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが10 $\mu$ mとなるように塗布し、乾燥後、70°Cで48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層(B)を得た。

- 2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸/ビニルピロリドン=75/3/22を共重合してなるアクリル系粘着剤のエタノール溶液に膏体重量の26.7%となるようにDMAEを、ヘキシルデカノールを30%配合し、この粘着剤溶液を6 $\mu$ m PETフィルムと坪量が8g/m<sup>2</sup>のPET不織布からなる支持体の不織布面上に、  
10 乾燥後の厚みが30 $\mu$ mとなるように塗布、乾燥し、非架橋粘着剤層(A)を作製した。

非架橋粘着剤層(A)の膏体表面に上記で作製した架橋粘着剤層(B)を積層し、DMAEテープを得た。

#### 15 実施例4

架橋粘着剤層(B)

粘着剤 60%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

- 20 イソシアネート架橋剤 0.15% (対粘着剤固形分)

(コロネートHL:日本ポリウレタン工業)

DMAE含有非架橋粘着剤層(A)

粘着剤 26.7%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

- 25 イソステアリルアルコール 40%

DMAE 33.3%

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の40%となるようにミリスチン酸イソプロピルを、粘着剤固形分の0.15%となるようにコロネートHLを配合し、剥離処

理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが $10\mu\text{m}$ となるように塗布し、乾燥後、 $70^{\circ}\text{C}$ で48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層（B）を得た。

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤のトルエン/メタノール混合溶液に膏体重量の33.3%となるようにDMAEを、イソステアリルアルコールを40%配合し、この粘着剤溶液を $6\mu\text{m}$  PETフィルムと坪量が $8\text{g}/\text{m}^2$ のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが $30\mu\text{m}$ となるように塗布、乾燥し、非架橋粘着剤層（A）を作製した。

非架橋粘着剤層（A）の膏体表面に上記で作製した架橋粘着剤層（B）を積層し、DMAEテープを得た。

#### 実施例 5

非架橋粘着剤層（A）、架橋粘着剤層（B）の何れにもミリスチン酸イソプロピルを配合しなかった以外は実施例 1 と同様の方法でDMAEテープを作製した。

#### 実施例 6

非架橋粘着剤層（A）の溶媒に酢酸エチル溶液を用いた以外は実施例 2 と同様の方法でDMAEテープを作製した。

#### 実施例 7

支持体のPETフィルム面に非架橋粘着剤層（A）を塗布した以外は実施例 3 と同様の方法でDMAEテープを作製した。

#### 20 実施例 8

架橋粘着剤層（B）

粘着剤 60%

（2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体）

ミリスチン酸イソプロピル 40%

25 イソシアネート架橋剤 0.15%（対粘着剤固形分）

（コロネートHL：日本ポリウレタン工業）

DMAE含有非架橋粘着剤層（A）

粘着剤 26.7%

（ポリイソブチレン系）

ミリスチン酸イソプロピル 40%

DMAE 33.3%

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の40%となるようにミリスチン酸イソプロピルを、粘着剤固形分の0.15%となるようにコロネートHLを配合し、剥離処理したポリエステルフィルム上に乾燥後の厚みが10 $\mu$ mとなるように塗布し、乾燥後、70°Cで48時間エージング処理を行い、架橋粘着剤層(B)を得た。

ポリイソブチレンを主成分とするゴム系粘着剤のヘキサン溶液に膏体重量の33.3%になるようにDMAEを、ミリスチン酸イソプロピルを40%配合し、この粘着剤溶液を6 $\mu$ mPETフィルムと坪量が8g/m<sup>2</sup>のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが30 $\mu$ mとなるように塗布、乾燥し、非架橋粘着剤層(A)を作製した。

非架橋粘着剤層(A)の膏体表面に上記で作製した架橋粘着剤層(B)を積層し、DMAEテープを得た。

#### 15 比較例 1

実施例1の架橋粘着剤層(B)にイソシアネート架橋剤を配合しなかった以外は実施例1と同様の方法でDMAEテープを作製した。

#### 比較例 2

DMAE含有非架橋粘着剤層

20 粘着剤 35%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

DMAE 25%

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤のトルエン/メタノール混合溶液に膏体重量の25%となるようにDMAEを、ミリスチン酸イソプロピルを40%配合し、この粘着剤溶液を6 $\mu$ mPETフィルムと坪量が8g/m<sup>2</sup>のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが40 $\mu$ mとなるように塗布、乾燥し、非架橋粘着剤層を作製した。

#### 比較例 3

## DMAE含有架橋粘着剤層

粘着剤 35%

(2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸共重合体)

ミリスチン酸イソプロピル 40%

5 DMAE 25%

イソシアネート架橋剤 0.15% (対粘着剤固形分)

(コロネートHL: 日本ポリウレタン工業)

2-エチルヘキシルアクリレート/アクリル酸=95/5を共重合してなるアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に膏体重量の25%となるようにDMAEを、ミリスチン酸イソプロピルを40%、粘着剤固形分の0.15%となるようにコロネートHLを配合し、この粘着剤溶液を6 $\mu$ m PETフィルムと坪量が8 g/m<sup>2</sup>のPET不織布からなる支持体の不織布面に、乾燥後の厚みが40 $\mu$ mとなるように塗布、乾燥後、70°Cで48時間エージング処理を行い、DMAE含有架橋粘着剤層を得た。

試験例 1 透過性試験

15 上記で得られた実施例 1-8 のサンプルを6mm $\phi$ に打ち抜き、直径2 cmの脱皮ヘビ皮の中央に貼り付け透過試験用装置 (バンガード社製、品番VFT02) にセットし、レセプター側にある水へのDMAEの皮膚透過性を測定した。24時間後の積算透過量を表 1 に示した。

試験例 2 貼付試験

20 上記で得られた実施例 1-8、比較例 1-3 のサンプルを10 cm<sup>2</sup>に打抜き、予め毛狩り、剃毛したニュージーランドホワイトウサギの背部皮膚に貼付し、24時間後に剥離を行い、貼付中、剥離後に対する接着物性を以下のスコアで測定した。結果を表 1 に示した。

## 貼付中

- 25 ◎: 全面に良好な接触性を示し、浮きや剥がれは認められなかった。  
 ○: 若干の浮きや剥がれが認められたが、特に問題となるレベルではなかった。  
 △: かなりの浮きや剥がれが認められたが、脱落は生じなかった。  
 ×: 50%以上の面積での剥がれ、または脱落を生じた。

## 剥離後

◎：良好な剥離を示し、貼付面に糊残りは認められなかった。

○：周囲に若干の糊残りが認められた。

△：かなりの糊残りが認められた。

×：全面に糊残りが認められた。

#### 5 試験例 3 安定性試験

上記で得られた製造直後の実施例 1－8 のサンプルを  $10\text{ cm}^2$  に打抜き、メタノールで抽出を行い、DMAE との反応物の確認を実施した。結果を表 1 に示した。

表 1

サンプル	透過性試験 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$ )	貼付試験		安定性試験
		貼付中	剥離後	
実施例 1	679.93	◎	◎	反応物は認められ なかった
実施例 2	557.59	◎	◎	反応物は認められ なかった
実施例 3	533.76	◎	◎	反応物は認められ なかった
実施例 4	649.78	◎	◎	反応物は認められ なかった
実施例 5	54.46	◎	◎	反応物は認められ なかった
実施例 6	550.35	◎	◎	アセチル体の生成が 認められた(2.8%)
実施例 7	524.89	○	○ (一部投錨破壊)	反応物は認められ なかった
実施例 8	329.89	○	○ (一部界面破壊)	反応物は認められ なかった
比較例 1	—	◎	× (凝集破壊)	—
比較例 2	—	◎	× (凝集破壊)	—
比較例 3	—	◎	× (凝集破壊)	—

— : 未測定



## 産業上の利用可能性

本発明により、DMAE類の経皮吸収性を向上させることができ、かつ、粘着剤の糊残りや糊はみ出しの問題の生じない貼付剤を提供することができる。

- 5 本出願は、日本で出願された特願2002-110609を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

## 請求の範囲

1. 支持体の片面に、2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を含有する非架橋の粘着剤層(A)が積層されており、当該粘着剤層(A)上に架橋粘着剤層(B)が積層されていることを特徴とする貼付剤。  
5
2. 架橋粘着剤層(B)がイソシアネート系架橋剤、金属塩系架橋剤、エポキシ系架橋剤からなる群より選ばれる少なくとも1種の架橋剤で粘着剤を架橋してなる請求項1記載の貼付剤。
3. 粘着剤層(A)および/または架橋粘着剤層(B)に含まれる粘着剤がアクリル系粘着剤である請求項1記載の貼付剤。  
10
4. 粘着剤層(A)および/または架橋粘着剤層(B)に、長鎖脂肪酸エステルおよび/または長鎖脂肪族アルコールが含有されている請求項1記載の貼付剤。
5. 以下の(i)および(ii)の少なくとも一方を満たす請求項4記載の貼付剤:  
15
- (i) 粘着剤層(A)における長鎖脂肪酸エステルおよび/または長鎖脂肪族アルコールの含有量が、総量として、粘着剤層(A)の粘着剤100重量部に対して、25~200重量部である、  
20
- (ii) 架橋粘着剤層(B)における長鎖脂肪酸エステルおよび/または長鎖脂肪族アルコールの含有量が、総量として、架橋粘着剤層(B)の粘着剤100重量部に対して、25~200重量部である。
6. 長鎖脂肪酸エステルが炭素数8~30の脂肪酸と炭素数1~18のアルコールとのエステルであり、長鎖脂肪族アルコールが炭素数8~30の脂肪族アルコールである請求項4記載の貼付剤。
7. 粘着剤層(A)における2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノールまたはその薬理学的に許容される塩の含有量が、粘着剤層(A)の総重量に対して、0.5~60重量%である請求項1記載の貼付剤。  
25
8. 支持体が、プラスチックフィルムと不織布との積層体であり、不織布側に粘着剤層(A)が積層されている請求項1記載の貼付剤。
9. 粘着剤層(A)の粘着剤と架橋粘着剤層(B)の粘着剤とが、同一組成の粘

着剤である請求項 1 記載の貼付剤。

10. (1) 非架橋の粘着剤および 2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を非エステル系有機溶剤に溶解して粘着剤溶液を調製する工程、

- 5 (2) 上記粘着剤溶液を支持体の片面に塗布し、乾燥して粘着剤層 (A) を形成する工程、または、上記粘着剤溶液をセパレータ上に塗布し、乾燥して粘着剤層を形成した後、当該粘着剤層を支持体の片面に転写して粘着剤層 (A) を形成する工程、

- 10 (3) 粘着剤層 (A) 上に 2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)エタノールまたはその薬理学的に許容される塩を含有しない架橋粘着剤層 (B) を形成する工程、

をこの順に含む貼付剤の製造方法。

11. 架橋粘着剤層 (B) がイソシアネート系架橋剤、金属塩系架橋剤、エポキシ系架橋剤からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の架橋剤で粘着剤を架橋して  
15 なる請求項 10 記載の方法。

12. 非エステル系有機溶剤が、トルエン、ヘキサン、メタノール、エタノール、プロパノールからなる群より選ばれる少なくとも一種である請求項 10 記載の方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04606

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 47/10, 47/14, 9/70, A61P9/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 47/10, 47/14, 9/70, A61P9/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-131062 A (Toa Eiyo Ltd.), 15 May, 2001 (15.05.01), Pages 2 to 6 (Family: none)	1-12
Y	WO 01/089473 A1 (NYCOMED DANMARK A/S), 29 November, 2001 (29.11.01), Page 14 & WO 01/074335 A1 & US 2002/193445 A1 & AU 2001060089 A5 & EP 1289493 A1	1-12
Y	JP 11-139968 A (Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.), 25 May, 1999 (25.05.99), Pages 2 to 3 (Family: none)	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
03 June, 2003 (03.06.03)

Date of mailing of the international search report  
17 June, 2003 (17.06.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04606

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 03-112556 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 14 May, 1991 (14.05.91), Pages 3 to 4 (Family: none)	1-12
Y	US 5215751 A1 (LTS LOHMAN THERAPIE SYSTEME GMBH & CO.), 01 June, 1993 (01.06.93), Column 6 & DE 59001522 D                      & DE 3905051 A1 & CA 2010225 A                      & EP 384267 A2 & NO 9903965 A                      & MX 9907644 A & JP 2-258717 A                      & US 5215751 A1 & AT 89756 T                      & DK 384267 T & ES 2058627 T	1-12
Y	JP 60-016922 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 28 January, 1985 (28.01.85), Page 3 to 4 (Family: none)	1-12
Y	JP 59-172418 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 29 September, 1984 (29.09.84), Pages 1 to 2 (Family: none)	1-12
Y	JP 57-007414 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 14 January, 1982 (14.01.82), Page 1 (Family: none)	1-12
Y	JP 57-007413 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 14 January, 1982 (14.01.82), Pages 1 to 3 (Family: none)	1-12
Y	JP 64-085911 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 30 March, 1989 (30.03.89), Pages 1 to 2 (Family: none)	1-12
A	JP 09-143062 A (Mikasa Seiyaku Kabushiki Kaisha), 03 June, 1997 (03.06.97), (Family: none)	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04606

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-512080 A (LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH.), 19 October, 1999 (19.10.99), & DE 19527925 A1 & DE 19527925 C2 & WO 97/04818 A2 & CA 2227202 A & EP 863774 A2	1-12
A	JP 2001-512465 A (LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH.), 21 August, 2001 (21.08.01), & DE 19706824 C1 & WO 98/36740 A2 & AU 9862959 A1 & AU 727257 B2 & EP 966273 A2 & NO 9903965 A & MX 9907644 A & US 6436433 B1	1-12

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 47/10, 47/14, 9/70, A61P9/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 47/10, 47/14, 9/70, A61P9/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)  
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-131062 A(トーアエイヨー株式会社)2001.05.15 第2-6頁(ファミリーなし)	1-12
Y	WO 01/089473 A1(NYCOMED DANMARK A/S)2001.11.29 第14頁 & WO 01/074335 A1 & US 2002/193445 A1 & AU 2001060089 A5 & EP 1289493 A1	1-12
Y	JP 11-139968 A(祐徳薬品工業株式会社)1999.05.25 第2-3頁(ファミリーなし)	1-12
Y	JP 03-112556 A(積水化学工業株式会社)1991.05.14 第3-4頁(ファミリーなし)	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.06.03

国際調査報告の発送日

17.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	US 5215751 A1 (LTS LOHMAN THERAPIE SYSTEME GMBH & CO.) 1993.06.01 第6欄 & DE 59001522 D & DE 3905051 A1 & CA 2010225 A & EP 384267 A2 & NO 9903965 A & MX 9907644 A & JP 2-258717 A & US 5215751 A1 & AT 89756 T & DK 384267 T & ES 2058627 T	1-12
Y	JP 60-016922 A (日東電気工業株式会社) 1985.01.28 第3-4頁 (ファミリーなし)	1-12
Y	JP 59-172418 A (日東電気工業株式会社) 1984.09.29 第1-2頁 (ファミリーなし)	1-12
Y	JP 57-007414 A (日東電気工業株式会社) 1982.01.14 第1頁 (ファミリーなし)	1-12
Y	JP 57-007413 A (日東電気工業株式会社) 1982.01.14 第1-3頁 (ファミリーなし)	1-12
Y	JP 64-085911 A (日東電気工業株式会社) 1989.03.30 第1-2頁 (ファミリーなし)	1-12
A	JP 09-143062 A (三笠製薬株式会社) 1997.06.03 (ファミリーなし)	1-12
A	JP 11-512080 A (エルテーエス・ローマン・セラピー・ジステメ・ゲーエムベーハー) 1999.10.19 & DE 19527925 A1 & DE 19527925 C2 & WO 97/04818 A2 & CA 2227202 A & EP 863774 A2	1-12
A	JP 2001-512465 A (エルテーエス・ローマン・セラピー・ジステメ・アーゲー) 2001.08.21 & DE 19706824 C1 & WO 98/36740 A2 & AU 9862959 A1 & AU 727257 B2 & EP 966273 A2 & NO 9903965 A & MX 9907644 A & US 6436433 B1	1-12